



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**" Caracterización clínico-epidemiológica de la
miastenia gravis en el Hospital “Daniel A. Carrión”,
Callao, Perú. Enero 1998 a diciembre 2007"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Neurología

AUTOR

Roberto Héctor ROMERO SÁNCHEZ

Lima, Perú

2008



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Romero R. Caracterización clínico-epidemiológica de la miastenia gravis en el Hospital “Daniel A. Carrión”, Callao, Perú. Enero 1998 a diciembre 2007 [Trabajo de Investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2008.

Caracterización Clínico-Epidemiológica de la Miastenia Gravis

en el Hospital “Daniel Alcides Carrión”, Callao, Perú.

-Enero 1998 a Diciembre 2007-

ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

RESUMEN

Introducción: La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune de distribución mundial que afecta tanto a varones como a mujeres, presentándose a cualquier edad. Se caracteriza por fatigabilidad muscular. En el Perú son escasas las publicaciones sobre el tema, no existiendo referencias sobre las características clínico-epidemiológicas de la MG en el Callao. **Objetivo:** Determinar las características clínico-epidemiológicas de la MG en el Hospital “D.A.Carrión”, Callao-Perú, en el período de enero 1998 a diciembre 2007. **Métodos:** Se efectuó un análisis retrospectivo y descriptivo de las características clínicas y epidemiológicas de 25 pacientes que cumplieron con el diagnóstico de MG. Los datos fueron procesados por el programa epi info 6.0. **Resultados:** Se observó 20 mujeres (80%) con MG con un predominio en el 60% de los casos en la 2da y 3era década. Ptosis palpebral en 22 casos (88%) y diplopía en 13 casos (52%) son las manifestaciones clínicas más frecuentes. En 10 casos (40%) la MG inició con ptosis palpebral. El tiempo de enfermedad fluctuó entre 1 mes y 6 años. En relación a las formas clínicas: 13 casos (52%) correspondieron a MG tipo II b, 10 casos (40%) a MG tipo II a y 2 casos (8%) a MG tipo I. A todos los pacientes se les hizo el Test de anticolinesterásicos siendo todos positivos, y electroestimulación repetitiva, siendo negativo en 2 casos de MG tipo I. Solo 8 pacientes (32%) fueron Tímectomizados, siendo su resultado patológico hiperplasia en todos ellos. No hubo caso de MG familiar. **Conclusiones:** Existe mayor frecuencia en el sexo femenino, la edad que predominó fue en la segunda década de la vida, las formas clínicas principales fueron las generalizadas, los síntomas iniciales y frecuentes los oculares.

PALABRAS CLAVES: Miastenia gravis, clínica, epidemiología.

INTRODUCCIÓN

La Miastenia gravis es una enfermedad relativamente rara que afecta todas las edades, pero no uniformemente. La incidencia de la enfermedad en edad y sexo es relacionado en dos picos, uno entre la 2da y 3ra década, visto principalmente en mujeres, y otro entre la 6ta y 7ma década, visto principalmente en hombres (3).

Considerada como la enfermedad de transmisión neuromuscular más común, la miastenia gravis (MG) es un trastorno neuromuscular de origen autoinmune, caracterizado por la formación de anticuerpos contra las proteínas postsinápticas receptoras de acetilcolina de la placa terminal (1) (19) (24) (25).

La MG se caracteriza por debilidad y fatiga muscular que afecta a distintos grupos de músculos, sin anomalías en reflejos, sensibilidad o coordinación. La debilidad muscular empeora con la actividad y mejora con el reposo. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados por la enfermedad (1) (2) (19).

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos, pruebas con inhibidores de la acetilcolinesterasa, dosaje de anticuerpos contra receptores de acetilcolina (AChR), electroestimulación repetitiva y electromiografía de fibra aislada. Los Anticuerpos en el suero para AChR puede estar presente en 80%-90% de pacientes, sin embargo la seronegatividad no es excluyente de la posibilidades de MG (4) (21). Cabe precisar la importancia del diagnóstico precoz en la evolución del paciente (18) (19) (23).

Las terapias en MG apunta a aliviar los síntomas con inhibidores de acetilcolinesterasa, de lograr la remisión de la enfermedad con tratamiento inmunosupresor (corticoides, antineoplásicos, plasmaferesis e inmunoglobulinas) y/o tratamiento quirúrgico (timectomía) que es recomendado para pacientes de 15 a 65 años con un 80% a 90% de remisión (17) (18) (23) (30).

En el Perú son escasas las publicaciones sobre el tema y no existe referencia clínica, epidemiológica, ni terapéutica en el Callao.

En este estudio pretendemos conocer las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de MG y de esta forma contribuir con la difusión y conocimiento de esta enfermedad en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes con diagnóstico de MG en el Hospital Nacional “Daniel A. Carrión” del Callao entre enero de 1998 a diciembre del 2007. Se revisó las historias clínicas de todos los pacientes con el diagnóstico presuntivo y definitivo de MG durante este período de 10 años.

Se obtuvo 40 historias clínicas con diagnóstico presuntivo de MG de las cuales se tomó 25 que cumplían los criterios de diagnóstico de MG tanto clínico como neurofisiológico: test con anticolinesterásicos (edrofonio o neostigmine), y electroestimulación repetitiva, las cuales fueron elaboradas por neurólogos con experiencia en enfermedades neuromusculares.

Se examinó las historias clínicas y luego se completó un cuestionario que correspondía a los objetivos propuestos en la investigación; con los datos obtenidos se hizo una base de datos en el programa EpiInfo 6.0 y posteriormente se desarrolló los mismos en Excel.

La selección de historias clínicas tuvo los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos, de cualquier origen étnico, edad y procedencia.
2. Pacientes con características clínicas de debilidad muscular y fatiga rápida agravada por el ejercicio y que se recupera al descanso.
3. Respuesta positiva a drogas anticolinérgicas: edrofonio o neostigmine
4. Electroestimulación repetitiva (decremento mayor del 10% en la actividad eléctrica) positiva en las formas generalizadas, puede ser negativa en las formas oculares.

Criterios de exclusión:

1. Síndromes miasténicos.
2. Síndrome Lambert Eaton.
3. Miastenias adquiridas.

RESULTADO

Del total de historias clínicas (40) fueron seleccionadas 25 por cumplir los criterios de inclusión, de las cuales encontramos 20 mujeres (80%) y 5 varones (20%). Gráfico 1

Como observamos la MG se distribuye en todas las edades con picos en los grupos de la década de 11-20 años con 10 casos (40%) y la década de 21-30 años con 5 casos (20%). La suma de las dos décadas representa el 60% de todos los casos. Gráfico 2

Al realizar una comparación entre edad y sexo, el sexo femenino tiene más casos en todas las edades, salvo en la quinta, séptima y octava década en donde se invierte la distribución predominando el sexo masculino. Gráfico 3

En cuanto al lugar de nacimiento no se encontró un área geográfica determinada, sin embargo se aprecia una mayor presencia de la costa. La mayoría procedía del Callao (80%), no se determinó el tiempo de permanencia; ni se encontró algún caso con antecedentes familiares.

Las manifestaciones clínicas más importantes observadas en nuestros pacientes son las oculares: Ptosis palpebral con 22 casos (88%) y diplopía con un total de 13 casos (52%). Gráfico 4 y 5.

En 10 casos (40%) la miastenia inició con ptosis palpebral, 6 pacientes (24%) con disminución de fuerzas en ambos miembros inferiores y 3 pacientes (12%) con cambios en la voz y debilidad en miembros superiores. Gráfico 6

En relación a la gravedad de los síntomas. Se encontró 13 casos (52%) con diagnóstico de MG tipo 2b, 10 casos (40%) con MG tipo 2a y 02 casos (8%) con MG tipo I a estos pacientes con MG ocular no se realizó un seguimiento a 2 años. Tabla 1 y Gráfico 7.

En relación al tiempo de enfermedad, 15 pacientes (60%) tenían menos de un año de padecimiento. El paciente de menor edad fue de diez años y el de mayor edad fue de 74 años. El tiempo de enfermedad comprendido desde el inicio de la enfermedad hasta la primera consulta osciló entre 1 mes a 6 años.

En cuanto al diagnóstico definitivo de MG el estudio con edrofonio (Test de Tensilon) se hizo en 16 pacientes (64%), siendo positiva en todos ellos; en los 9 pacientes (36%) restantes se hizo la prueba de neostigmine con resultado positivo. A todos los seleccionados se les hizo electromiografía (Electroestimulación repetitiva) siendo positiva en 23 pacientes (92%), todos ellos perteneciente a la forma clínica generalizada de la enfermedad; en 2 casos (8%) pertenecientes a la forma clínica de MG tipo I fue negativa. No se hizo el estudio de electromiograma de fibra aislada (EMGFA). Se reportó dosaje de anticuerpos contra receptores de Acetilcolina en 6 pacientes (24%), siendo positiva en todos ellos. Gráfico 8

En 20 pacientes (80%) se reportó las pruebas tiroideas, en los que no se advierte la asociación de enfermedad tiroidea a MG; en 15 pacientes (60%) se cumplieron con los exámenes inmunológicos (ANA, Factor reumatoide, etc.) los que fueron negativos.

Todos los pacientes tenían Rx. de tórax normal, a solo 12 pacientes (48%), incluidos los pacientes de sexta, séptima y octava década se les hizo tomografía de mediastino que fue normal. No se hizo resonancia magnética de tórax.

Solo 8 pacientes (32%) se sometieron a una intervención quirúrgica (timectomia), eran pacientes comprendidos en el rango de 10 a 30 años de edad, el resultado de patología fue reportado como hiperplasia de timo en todos los pacientes.

Grafico 1
Distribucion de Pacientes con Diagnostico de Miastenia Gravis
en el HNDAC segun sexo.
Enero 1998-Dic. 2007

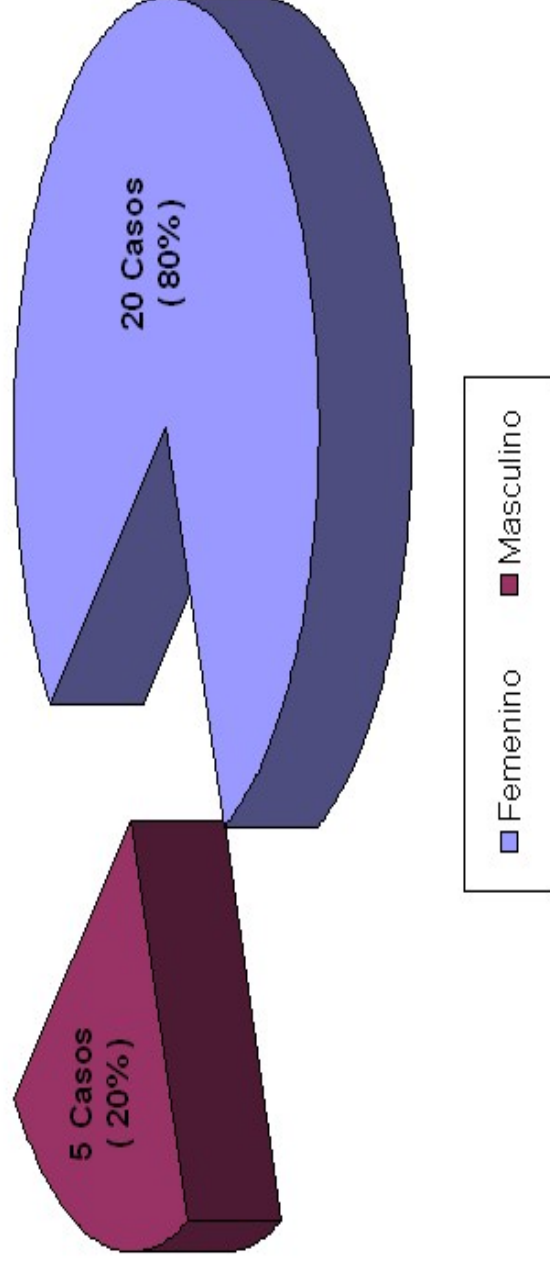


Grafico 2

**Distribucion de pacientes con Diagnostico de Miastenia Gravis
en el HNDAC segun Edad
Enero 1998-Dic. 2007**

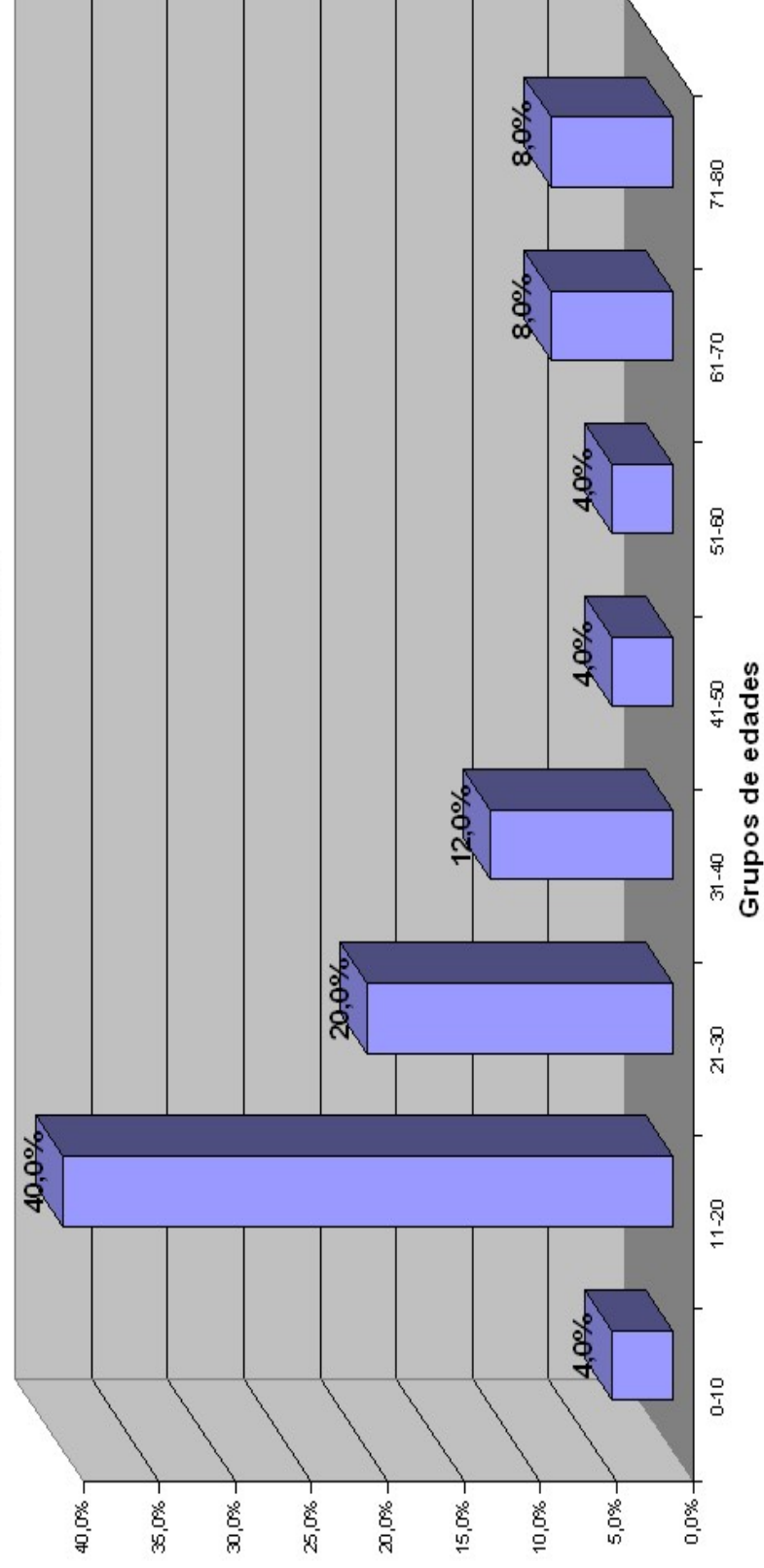


GRAFICO 3

**Distribucion de pacientes con Miastenia Gravis
en el HNDAC segun grupos etareos y sexo
Enero 1978-Dic. 2007**

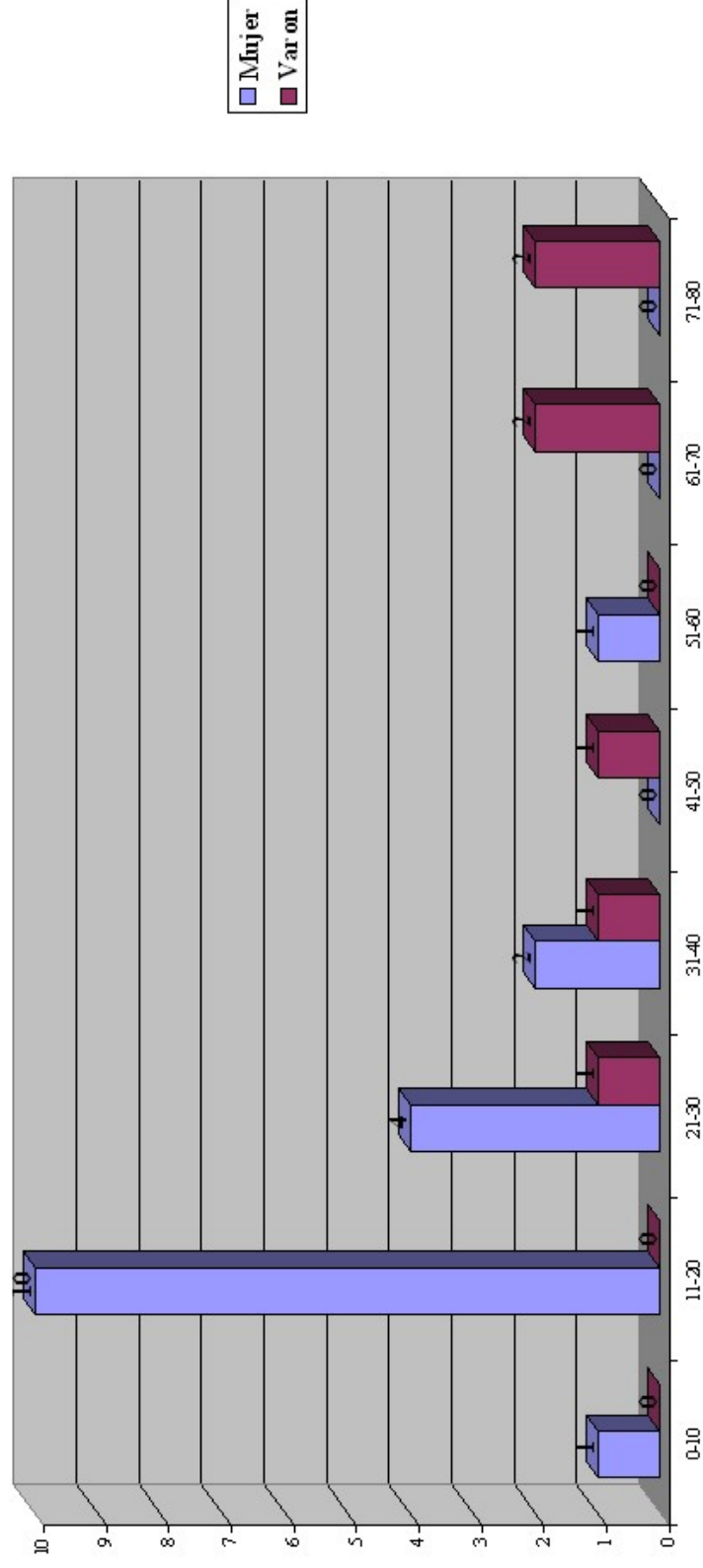


Grafico 4

**Distribucion de pacientes con Miastenia Gravis en el HNDAC.
Por frecuencia de Signo: Ptois Palpebral
Enero 1998-Dic. 2007**

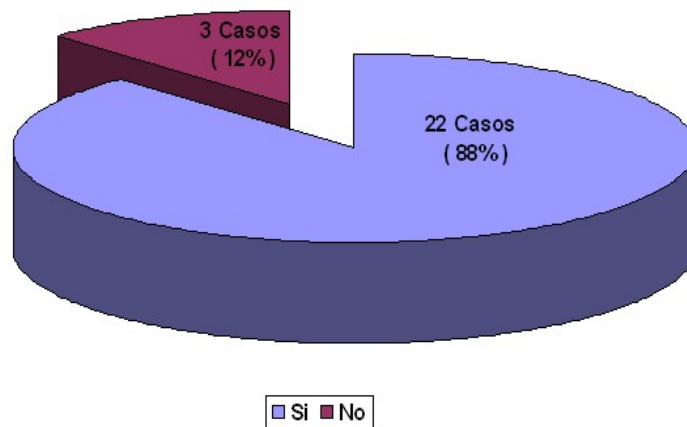


Grafico 5

**Distribucion de pacientes con Miastenia Gravis en el HNDAC.
Segun frecuencia de sintoma: Diplopia
Enero 1998-Dic. 2007**



Grafico 6

Distribucion de pacientes con Miastenia Gravis en el HNDAC. Segun sintoma inicial

Enero 1998- Dic 2007

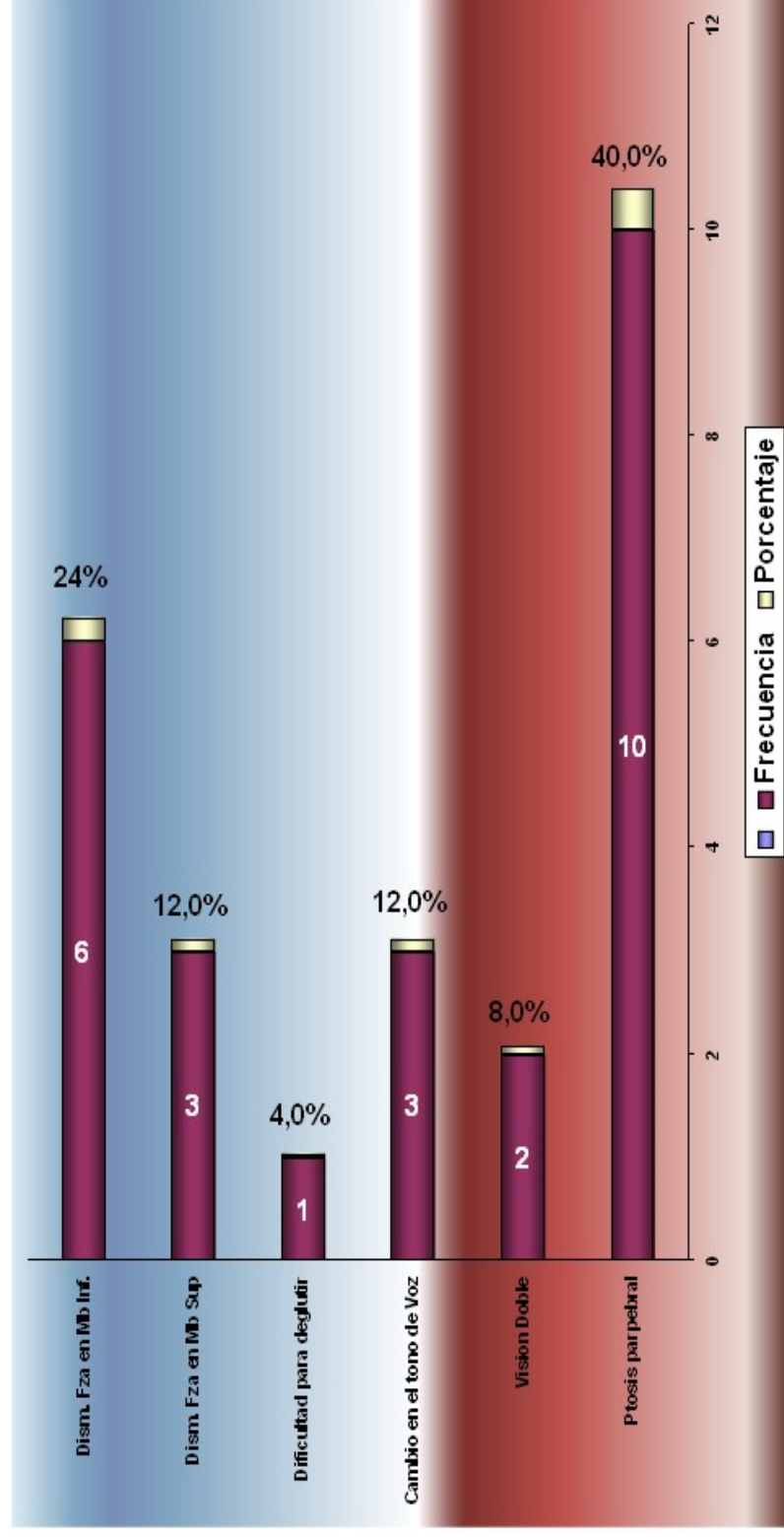
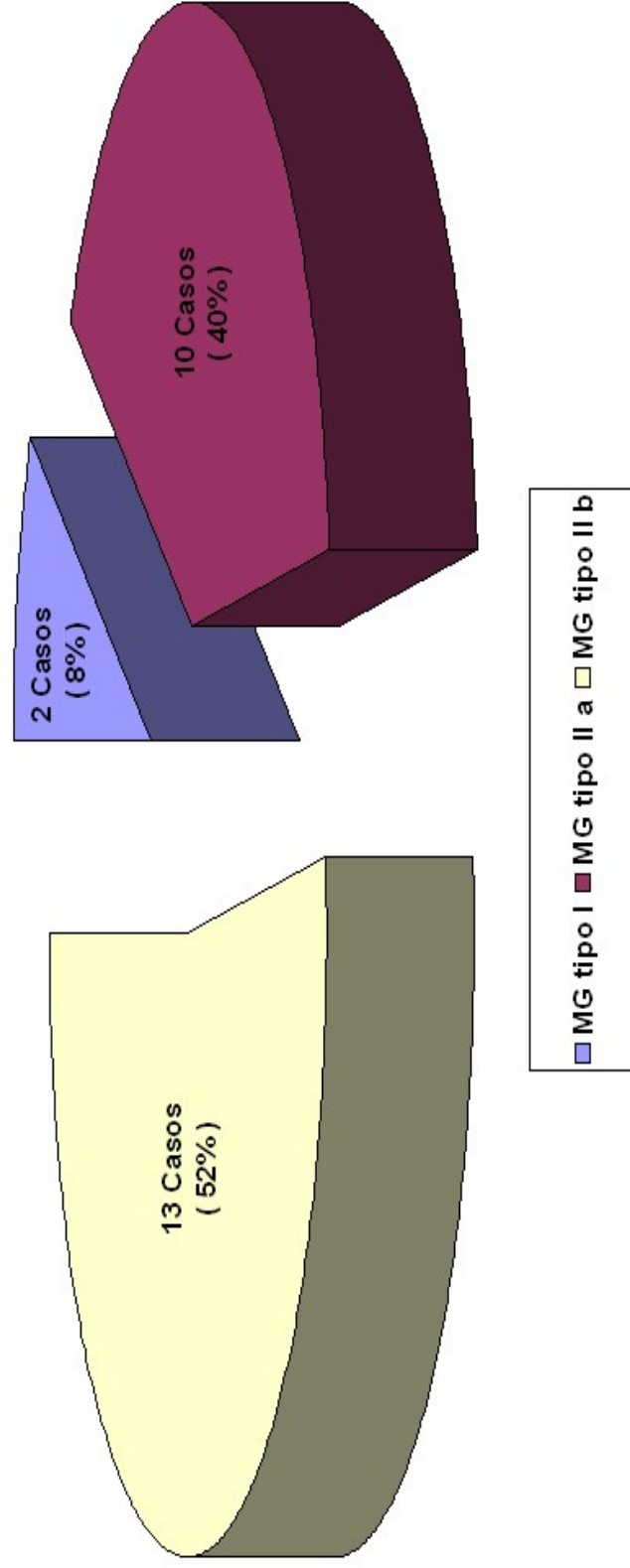


Grafico 7

**Distribucion de pacientes con Miastena Gravis
en el HNDAC. Segun forma clinica
Enero 1998-Dic 2007**

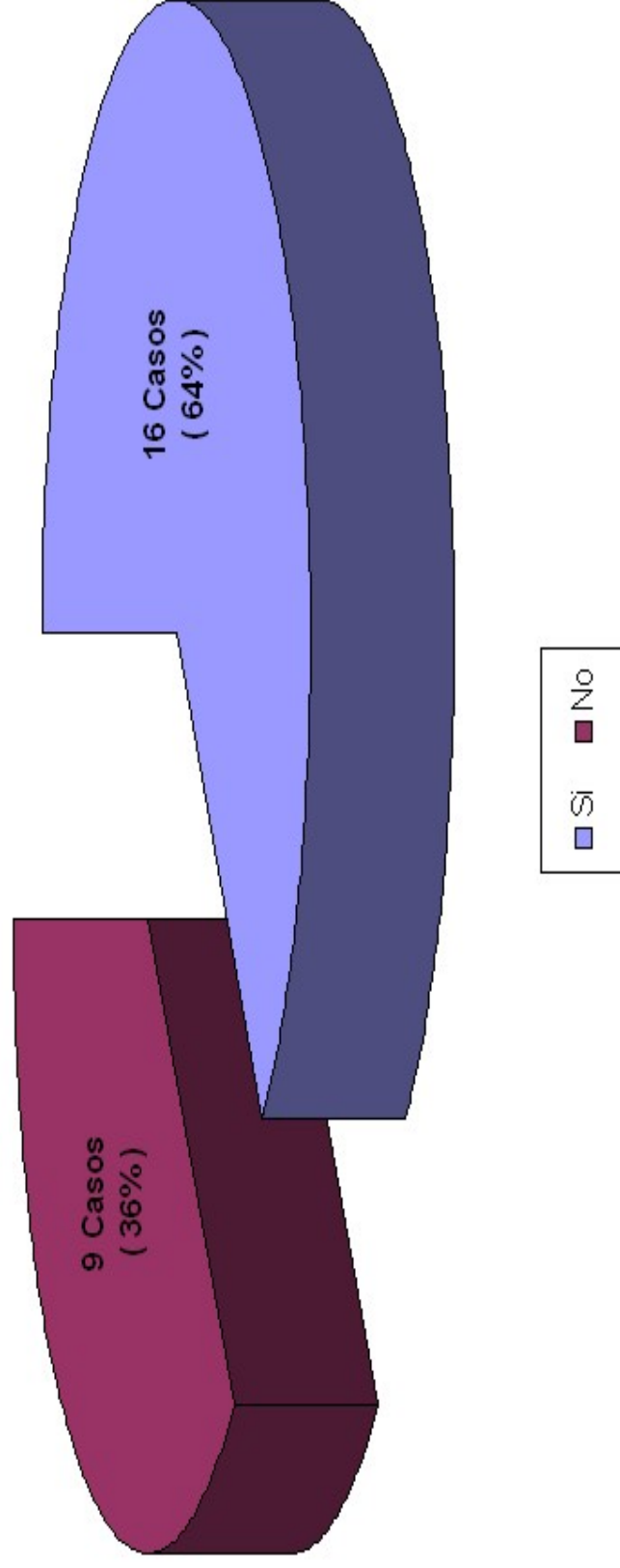


**Tabla I: Distribución de pacientes con Miastenia Graves
En el HDAC según forma clínica.
Enero 1998-Dic. 2007**

⊕						
			FORMAS CLINICAS		Nº	%
MG TIPO I:			MIASTENIA OCULAR		02	8
MG TIPO II:			MIASTENIA GENERALIZADA			
MG TIPO II a:			M. GENERALIZADA LEVE CON SIGNOS OCULARES.		10	40
MG TIPO II b:			M. GENERALIZADA MODERADA A SEVERA CON SIGNOS OCULARES Y BULBARES.		13	52
MG TIPO III:			CRISIS MIASTENICA		0	0
			TOTAL		25	100

Grafico 8

**Distribucion de pacientes con Miastenia Gravis
en el HNDAC segun Test de Tensilon
Enero 1998-Dic.2007**



DISCUSIÓN

La miastenia gravis (mio: músculo, astenia: debilidad, gravis: severo) ha sido reconocida como una enfermedad desde que Thomas Willis describió una mujer con disartria en 1672 (6) (26). La miastenia grave (MG) es un trastorno neuromuscular de origen autoinmune, caracterizado por la formación de anticuerpos contra las proteínas postsinápticas receptoras de acetilcolina de la placa terminal (1) (24) que afecta alrededor de 10-15 por 100 000 de la población y es común entre mujeres jóvenes (6)

En un estudio de 30 años realizado en Cambridgeshire, England, se encontró una incidencia anual de 1.1/100 000 habitantes, una prevalencia 15 por 100 000 habitantes y la proporción entre mujeres y hombres fue de 2:1 (7). La incidencia anual de MG varía entre 4 y 11 por millón en Europa; en EE.UU. se ha comunicado una incidencia de 9,1 por millón, mientras que en regiones tropicales se ha informado de 4,7 por millón (10). En nuestro país no hay datos de prevalencia e incidencia de esta enfermedad.

De acuerdo a los estudios realizados durante los últimos años, las expectativas de vida han crecido significativamente, la incidencia de MG se ha incrementado de 2 a 5 por millón a 9 a 14.7 por millones de habitantes, específicamente entre los pacientes con inicio tardío de MG (9) (22).

La MG se caracteriza por progresiva fatigabilidad de un grupo particular de músculos, la enfermedad puede comenzar a cualquier edad y sexo, pero es raro en la primera década de la vida, se acepta que la edad de mayor frecuencia de aparición es entre

mujeres de 20 y 30 años, siendo raro por encima de los 70 años (8) (9). En nuestros pacientes, el rango de edad fue entre la segunda y tercera década de vida, con 14 casos (56%), además un caso (4%) dentro de la primera década de vida y solo dos casos (8%) en los mayores de 70 años, coincidiendo con lo reportado por la literatura. En nuestro estudio el sexo femenino representa el 80% de los casos, y el 20% para el sexo masculino, hallazgos similares a otros estudios (10) (11)

En niños son observados tres tipos de MG: miastenia neonatal, el cual es una enfermedad pasajera debido a la transferencia placentaria de anticuerpos de la madre hacia su bebe durante el embarazo; síndromes miasténicos los cuales son múltiples desórdenes inherentes de transmisión neuromuscular y; la congénitos, miastenia juvenil, la cual tiene la misma patogénesis como la enfermedad en los adultos (12) (25). En nuestra casuística no hallamos pacientes con miastenia neonatal; encontramos un niño de 10 años de edad con MG juvenil. No se encontró pacientes con antecedentes familiares en el estudio.

En cuanto a las características clínicas la MG tiende a ser diferente en pacientes jóvenes, que en ancianos, en los cuales el diagnóstico es algunas veces errado por otras condiciones, tal como Enfermedad cerebro vascular, Enfermedad de la motoneurona o Parkinsonismo y puede no ser diagnosticados (13); podría explicar esto la baja incidencia encontrada en nuestros pacientes.

En 10 casos (40%) la miastenia inició con ptosis palpebral, 6 pacientes (24%) con disminución de fuerzas en miembros inferiores, 3 pacientes (12%) con cambios en la voz, 3 pacientes (12%) con disminución de fuerzas en miembros superiores, 2 pacientes

(8%) con visión doble y 1 paciente (4%) con dificultad para deglutir. En la literatura se describe que muchos casos comienzan con afectación de los músculos oculares, como diplopía o ptosis palpebral, lo que coincide con nuestros hallazgos. La debilidad puede permanecer confinada a los músculos oculares por largo tiempo o implicar también a los músculos bulbares que controlan la masticación, salivación o articulación. El problema puede afectar únicamente a los músculos oculares en más del 15% de los pacientes, pero en la mayoría de los casos llega a generalizarse, tal como ocurre en nuestros pacientes (1) (18) (27) (19).

Esta predilección por ciertos grupos musculares se ha atribuido a varios factores, uno de los cuales es la diferencia de temperatura entre estos músculos. Los pacientes con MG manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular con infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico o emocional. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y es la base de uno de los métodos de diagnóstico clínico. Ciertos medicamentos como los antibióticos aminoglucósidos, tetraciclinas, antiarrítmicos y betabloqueantes pueden empeorar la función muscular en pacientes con MG, dicha relación no se ha observado entre los casos de nuestro hospital (2).

La asociación de MG con anormalidades tímicas es bien conocida. El 75% de los pacientes tienen alguna anormalidad tímica, ya sea en forma de hiperplasia tímica o timoma. La más común de las anormalidades es la hiperplasia tímica (85%) pero el timoma puede ocurrir hasta el 22% de casos de MG (14-15), principalmente en el grupo de pacientes ancianos. (5) En nuestro estudio las anormalidades tímicas corresponden a 8 casos (32%) que fueron operados, en donde se observa la presencia de hiperplasia tímica, cabe destacar que en todos los pacientes operados sus edades fluctuaban en los

rangos de los 10 a 30 años, de ahí el motivo por el que no se observa timoma en nuestra casuística; esto coincide con la radiografía de tórax y la TAC de mediastino que fueron informadas como normal en nuestros pacientes de tercera edad que fueron 4 casos (16%); es probable que la resonancia magnética hubiera proporcionado información valiosa. La enfermedad suele ser más grave en pacientes ancianos por su elevada asociación con timomas, así como las enfermedades concomitantes asociadas al proceso de envejecimiento en estos individuos; por tanto el mal pronóstico y el peligro de muerte en estos casos es mayor (2).

La MG es frecuentemente asociado con enfermedades autoinmunes, desórdenes de la tiroides, artritis reumatoide, anemia perniciosa y lupus eritematoso sistémico (5), pero en nuestro estudio no se encontró dicha relación, también es cierto que no en todos los pacientes se procedió a los exámenes respectivos.

La EMG proporciona una ayuda auxiliar para la MG. La electroestimulación repetitiva de un nervio demuestra el decremento de la respuesta del potencial en 61% de los pacientes con MG. (14) (23); en nuestra casuística este procedimiento fue positiva en todos los pacientes con la forma clínica de MG generalizada que fueron 23 casos (92%) y, fue negativa en la forma clínica ocular de MG que fueron 2 casos (8%), hallazgo que esta en relación con la afirmación que este procedimiento tiene baja sensibilidad para la forma clínica de MG tipo I y que es del orden del 48% (23) (27) (29).

La electromiograma de fibra aislada (EMGFA) es la prueba más sensible para estudiar la transmisión neuromuscular. Aproximadamente un 99% de los pacientes con MG generalizada presentan una EMGFA anormal. Un 97% de los individuos con MG ocular

muestran anormalidades en el EMGFA de músculos del miembro superior (23). En nuestra casuística no se hizo este procedimiento quizás debido a la complejidad de la técnica. (2) (23)

En cuanto a los test con anticolinérgicos, constituye la segunda prueba más sensible para estudiar la transmisión neuromuscular después de la EMGFA, es sabido que la positividad de estos test es alta, sobre todo con el edrofonio: 91% para la forma generalizada y de 84% para la forma ocular (19) (23). En nuestros 16 pacientes (64%) que fueron expuestos al tensilon todos ellos fueron positivos, en los 9 casos (36%) restantes que fueron expuestos al neostigmine todos ellos fueron positivos.

De lo expuesto el diagnóstico se basó en el criterio clínico de fatigabilidad y debilidad ocular o de miembros, en el criterio neurofisiológico de la electroestimulación repetitiva y los test con anticolinérgicos; a pesar de haberse realizado solo en 6 pacientes (24%) el dosaje de Ac contra receptores de Acth y en ninguno la EMGFA. La positividad del diagnóstico de nuestra casuística es alta al combinar dichos procedimientos realizados (19) (23).

Las opciones del tratamiento incluyen: fármacos anticolinesterásicos, corticosteroides, plasmaféresis, inmunoglobulina, inmunosupresores y timectomía; sin embargo, ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz totalmente en estudios clínicos rigurosos. En algunos casos, es difícil separar una respuesta terapéutica de la historia natural de la enfermedad, ya que un 22% de los pacientes no tratados experimentan una mejoría espontánea. No existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes, de manera que el tratamiento debe ser individualizado (2) (18) (20) (23).

Las terapias en MG apunta hacia aliviar los síntomas con inhibidores de acetilcolinesterasa. La timectomía es recomendada para pacientes de 15 a 65 años con un 80 a 90% de remisión (15) (17) (20), lo que no ocurrió con nuestros pacientes en los cuales los síntomas persistieron post timectomía, quizás porque muchas veces la mejoría se observa en algunos meses o años inclusive (23) (30); lo que al corte del presente trabajo no nos es posible observar.

CONCLUSIONES

En el análisis retrospectivo y descriptivo desde el punto de vista clínico-epidemiológico en los pacientes con Miastenia Gravis del hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú desde enero de 1998 a diciembre del 2007, sobre un total de 25 pacientes, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. La Miastenia Gravis se distribuye en todas las edades; encontrándose una clara predominancia en el sexo femenino entre la segunda y tercera década de la vida, en una relación de 4:1. Entre la séptima y octava década se invierte dicha predominancia a favor del sexo masculino.
2. En cuanto al lugar de nacimiento no se encontró un área geográfica determinada. Predominantemente la mayoría de pacientes procedían del Callao con 20 casos (80%).
3. No se encontró algún caso con antecedentes familiares.
4. Las manifestaciones clínicas más importantes observadas en nuestros pacientes son las oculares: Ptosis palpebral con 22 casos (88%) y diplopía con un total de 13 casos (52%).
5. En 10 casos (40%) la Miastenia Gravis se inició con ptosis palpebral y en 6 pacientes (24%) con disminución de fuerzas en ambos miembros inferiores.
6. Las formas clínicas de Miastenia Gravis que predominó en nuestra casuística fue la tipo II b en 13 casos (52%) y el tipo II a en 10 casos (40%), solo se halló 2 casos (8%) con MG tipo I.
7. En relación al tiempo de enfermedad, 15 pacientes (60%) tenían menos de un año de padecimiento, oscilando en el rango de 1 mes a 6 años.

8. La edad más precoz de aparición de síntomas fue diez años y la más tardía de 74 años.
9. El Test de Tensilón se hizo en 16 pacientes (64%), siendo positiva en todos ellos; en los 9 pacientes (36%) restantes se hizo la prueba de neostigmine con resultado positivo.
10. A todos los seleccionados se les hizo Electroestimulación repetitiva siendo positiva en 23 pacientes (92%), todos ellos perteneciente a la forma clínica generalizada de la enfermedad, siendo negativa en la forma ocular, 2 casos (8%).
11. Solo se hizo el dosaje de anticuerpos contra receptores de Acetilcolina en 6 pacientes (24%), siendo positiva en todos ellos.
12. No se encontró enfermedades autoinmunes o tiroidea, asociada a Miastenia Gravis; se precisa que no todos los pacientes cumplieron con los exámenes pertinentes solicitados. (20% para enfermedad tiroidea y 40% para los estudios inmunológicos).
13. Solo en 8 pacientes (32%) en el rango de edad de 10 a 30 años que fueron Timectomizados, se detectó hiperplasia de timo.
14. No se detectó timoma en los pacientes de tercera edad, a pesar del estudio de tomografía de mediastino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-810.
2. Suárez G A. Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 1999; 29 (2): 162-165
3. Poulas K, Tzibri E, Kokla A, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:352–6.
4. Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger D, Jaretzki A 3rd, Lovelace RE, et al. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1988;38:514-7.
5. Chitnis T, Khoury SJ. 20. Immunologic neuromuscular disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2 Suppl):S659-68. Review.
6. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001 Jun 30;357(9274):2122-8. *Lancet* 2001; 357: 2122–28
7. Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:492–6.
8. Miastemia gravis en pacientes mayores de 50 años. *Rev Neurol* 1999 28 948
9. Aragonés JM, Bolibar I, Bonfill X, Buñill E, Mummany A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):1024-6.
10. Sanchez JL, Uribe CS, Franco AF, Jimenez ME, Arcos-Burgos OM, Palacio LG. Prevalence of myasthenia gravis in Antioquia, Colombia *Rev Neurol*. 2002 Jun 1-15; 34(11):1010-2.
11. Cunha FM, Scola RH, Werneck LC. Myasthenia gravis. Clinical evaluation of 153 patients *Arq Neuropsiquiatr*. 1999 Jun; 57(2B):457-64.

12. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord*. 1998 Dec;8(8):561-7.
13. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM; UK Myasthenia Gravis Survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Aug;74(8):1105-8.
14. Fink JN, Wallis WE, Haydock DA. Myasthenia gravis with thymoma is more common in the Maori and Pacific Island populations in New Zealand. *Intern Med J*. 2001 May-Jun;31(4):206-10.
15. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998; 64: 78–83.
16. Durelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Rendine S, Bergamini L. Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:406-11.
17. Mega R, Coelho F, Pimentel T, Ribeiro R, De Matos N, Araujo A. Cirurgia do timo. *Acta Méd Port* 2005; 18: 267-270.
18. Ayuso T, Jerico, I. Urgências en patologia neuromuscular. *Na. Sist. Sanit. Navar*. 2008; 31 (supl. 1): 115-126.
19. Scherer K, Bedlark R, Simel D. Does this patient have Myasthenia Gravis? *Jama* 2005 april 20; 293 (15): 1906-1914.
20. Keesey JC. A history of treatments for Myasthenia Gravis. *Seminars in neurology* 2004, 24 (1): 5-16
21. Vincente A, Path F, Conville J, Farrugia M, Newsom J. Seronegative Myasthenia Gravis. *Seminars in neurology* 2004, 24 (1): 125-133.

22. Lawrence HP. The epidemiology of Myasthenia Gravis. *Seminars in the neurology* 2004, 24 (1): 17-20.
23. Schwendimann R, Burton E y Minagar A. Management of Myasthenia Gravis. *American Journal of therapeutics* 2005, 12: 262-268.
24. Hughes B, Moro de Casillas M, Kaminski H. Pathophysiology of Myasthenia Gravis *Seminars in neurology* 2004. 24 (1): 21-30.
25. Andrews P, Autoimmune Myasthenia Gravis in Chilhood. *Seminars in neurology* 2004. 24 (1): 101-110.
26. Hughest T, The early history of Myasthenia Gravis. *Neuromuscular Disorders* 2005. 15: 878-886.
27. Benatar M, Kaminski H. The Medical treatment of ocular Myasthenia. *Neurology* jun 2007, 68: 1-6.
28. Saperstein D, Barohn R. Management of Myasthenia Gravis. *Seminars in neurology* 2004. 24 (1): 41-48.
29. Kusner L, Puwanant A, Kaminski H. Ocular Myasthenia: Diagnosis, Treatment and pathogenesis. *The neurologist*. Sept 2006, 12 (3): 231-239.
30. Yaretzki A, Steinglass K, Sonett J. Thymectomy in the management of Myasthenia Gravis. *Seminars in neurology* 2004. 24 (1): 49-62.
31. Kenneth K, Cameron W, Patrick L. Thymoma: Current medical and surgical management. *Seminars in neurology* 2004. 24 (1): 63-73.